February 1989
(edited March 1992)

Trifluralin

Guideline

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for trifluralin in drinking water is 0.045 mg/L (45 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Trifluralin (treflan) is a dinitroaniline-based herbicide sold in large quantities (over 1 million kilograms active ingredient in 1986) for pre-emergence control of grassy and broadleaf weeds in cereal, grain and vegetable crops.[1]

Trifluralin is almost insoluble in water, with a solubility of 0.2 to 0.4 mg/L at 25°C.[2] It is somewhat volatile, with a vapour pressure of 0.006 Pa at 20°C and a Henry's law constant of 4.0 $Pa \cdot m^3/mol$.[3] It has an evaporation half-life from moist soil surfaces or shallow water of a few to 50 hours.[4] Trifluralin has a moderately high log octanol–water partition coefficient of 3[3] and a bioconcentration factor in aquatic organisms of up to 1000 under conditions of constant exposure.[5]

Photodecomposition, volatilization and microbial degradation are the principal processes responsible for the removal of trifluralin from surface water; each process has a half-life of a few days to a few weeks.[4,6,7] However, trifluralin is moderately persistent in soils for up to a full season after use.[8,9] Although it binds strongly to soils with high organic content,[2,4,10] only up to 10% is adsorbed in sandy soils with low organic content.[11] Because of trifluralin's limited solubility and strong soil adsorption, the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) considered it unlikely to leach into groundwater supplies but gave it a higher priority than zero as a candidate for monitoring (category C instead of D), owing to high use.[10]

Exposure

In 1987, trifluralin was detected in several municipal water supplies in Saskatchewan at trace (nanogram per litre) levels.[12] It was not detected in drinking water supplies of 77 municipalities in Manitoba or Alberta (detection limits 0.05 to 0.5 µg/L).[13,14] Trifluralin was detected in one of 91 wells at 41 µg/L in a 1984 survey in southern Ontario.[15] Trifluralin has occasionally been detected at trace levels (below 1 µg/L) in surface waters in Manitoba.[13] Trifluralin was not detected (detection limit 0.1 µg/L) in an eight-week sampling of irrigation water in southern Saskatchewan.[16] Based on a concentration of 0.05 µg/L (or half the usual detection limit of 0.1 µg/L), the estimated median Canadian exposure is 0.08 µg/d, or 1×10^{-6} mg/kg bw per day from drinking water.

In Canada, trifluralin was not detected in a national survey of 120 foods (detection limit 4 ppb).[17] In the United States, trifluralin was not detected in over 27 000 food samples covering 27 crops (detection limit 10 ppb).[2,18] The theoretical maximum dietary intake of trifluralin is estimated to be 0.0271 mg/d, or 0.00039 mg/kg bw per day for an adult, based on the assumption that the maximum permitted residues of 0.1 mg/kg are present in all wheat, peas, beans, tomatoes and turnips consumed.[19,20] Actual residues and intakes are expected to be much lower than this estimate.

Analytical Methods and Treatment Technology

Trifluralin may be monitored in water by extraction with a solvent such as dichloromethane and quantification by gas chromatography with electron capture detection. Confirmatory identification is by gas chromatography–mass spectrometry.[16,21] Using this method, the detection limit was 0.05 µg/L in a Manitoba survey[13] and 0.1 µg/L in a Saskatchewan survey.[16]

The U.S. EPA reported that trifluralin is removed with 100% effectiveness by conventional treatment using alum, sedimentation and filtration. In addition, it may be removed from drinking water by reverse osmosis, granular activated carbon and air stripping.[21]

Health Effects

Absorption of trifluralin from the gastrointestinal tract is dose-dependent, with about 20% absorption in rats given an oral dose of 100 mg/kg bw[22] and almost 90% absorption with an oral dose of 1 mg/kg bw.[23] After

administration of an oral dose of 1 mg/kg bw to rats, 87% was eliminated within 60 hours, 47% via faeces and 40% via urine. Most of the trifluralin was metabolized by several pathways to 17 metabolites, whereas about 10% was eliminated unchanged in the faeces. Only 2.1% remained in rat tissues after 96 hours, with the highest concentration (0.22 ppm) in liver and lower concentrations (0.1 ppm or less) in kidney, fat, lung, spleen, intestine and stomach.[23]

The acute oral toxicity of trifluralin is low. The primary effects of chronic ingestion include reduced body weights, increased liver weights and manifestations of renal toxicity, including glomerulonephritis and renal calculi.

In a 1984 study, four groups of beagle dogs (six per sex per group) were fed 0, 30, 150 or 750 ppm trifluralin in the diet, equivalent to 0, 1, 4.8 and 25 mg/kg bw per day, for one year. Histopathological examination revealed no systemic or organotoxic effects at any dose. Diarrhoea, vomiting, decreases in body weight gain and increases in liver and spleen weights, along with changes in serum chemistry (lipid and protein fractions), were noted at the highest dose.[21,24,25] The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in this study was 4.8 mg/kg bw per day.[24,25]

Trifluralin has been tested in six long-term (two-year) dietary studies, four on rats and two on mice. In the first two bioassays, carried out in the early 1960s on Harlan and on Cox rats, no treatment-related tumorigenic effects were observed. These tests were not adequate by today's standards because of methodological limitations and contamination problems.[2,21] In a National Cancer Institute (NCI) study on Osborne-Mendel rats and on B6C3F_1 mice in which technical trifluralin (later shown to be contaminated with 84 to 86 ppm dipropylnitrosamine [NDPA]) was administered in the diet, there were no tumorigenic effects in rats of either sex or in male mice, but hepatocellular carcinomas and alveolar/bronchiolar adenomas were observed in female mice.[21,26] However, this could have been related to nitrosamine contamination of the trifluralin, as many nitrosamines have been demonstrated to be tumorigenic in mice.[26]

In a 1980 study undertaken by the registrant, purified trifluralin with NDPA contamination below 0.01 ppm was administered in the diet to F344 rats (60 per sex per group) and B6C3F_1 mice (80 per sex per group). Non-tumorigenic effects in both sexes of rats included reduced kidney, heart, thymus, pancreas and body weights, elevated blood urea nitrogen, hypertrophy of the liver and testes, glomerulonephrosis and formation of renal calculi; the NOAEL was 813 ppm, or approximately 41 mg/kg bw. Effects were similar but less marked in mice. There was no evidence of oncogenicity in female rats or in either sex of mice, in contrast to the results of the NCI study. In male rats, significant dose-related increases in benign and malignant tumours of the urinary transitional epithelium of the kidney and bladder were observed. The combined incidences of benign and malignant tumours in male rats were 0/60, 3/60, 6/60 and 7/60 for doses of 0, 41, 163 and 315 mg/kg bw.[18,21] The registrant claimed that the renal tumours were specific to F344 rats that were subject to chronic renal disease, glomerulonephrosis and renal calculi. In a subsequent 90-day dietary study on males of this strain, minor changes in kidney function, reversible after a six-week recovery period, were demonstrated.[24,25] The World Health Organization (WHO) agreed with the registrant's position that oncogenic effects of trifluralin were not demonstrated in the bioassay.[23]

Trifluralin was not mutagenic with or without metabolic activation in a number of microbial tests on various organisms, including Ames tests on Salmonella typhimurium.[22,27,28] Tests were also negative in a dominant lethal test in *Drosophila*, an *in vitro* mouse lymphoma system[21] and several mammalian *in vivo* tests, including a dominant lethal assay and a chromosomal aberration study in mice (unpublished studies cited in WHO background document prepared for reference 24). An *in vitro* test on human lymphocyte cultures was positive for chromosomal aberrations,[29] as were several *in vivo* mouse bone marrow assays at high but not low concentrations (1/100 of LD_{50}).[30,31] It is not clear whether or not the trifluralin used in these studies was significantly contaminated with nitrosamine.

Trifluralin did not cause teratogenic effects in rats, dogs or rabbits at doses up to 1000 mg/kg bw.[2,21,24] Manifestations of embryotoxicity, including cardiomegaly, wavy ribs, body weight reductions and increases in percentages of runts, occurred at maternally toxic doses above 10 and 20 mg/kg bw in rats and dogs, respectively.[2,21,24] Reproductive effects, including decreased litter size and increases in spontaneous abortions and stillbirths, were observed in rabbits above 225 mg/kg bw by gavage on days 6 to 18 of gestation[21,24] and above 200 ppm in the diet (10 mg/kg bw) in two-, three- and four-generation reproductive studies in rats.[5,11,21,24,25]

Rationale

Based on evaluation by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare, a negligible daily intake (NDI) was established as follows:[25]

$$\text{NDI} = \frac{4.8 \text{ mg/kg bw per day}}{1000} = 0.0048 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 4.8 mg/kg bw per day is the NOAEL observed in a one-year feeding study in dogs in which changes in liver and spleen weights and in serum chemistry (lipid and protein fractions) were noted[25]
- 1000 is the uncertainty factor (×10 for interspecies variation; ×10 for intraspecies variation; and ×10 for limitations of the data base).

An interim maximum acceptable concentration (IMAC) was derived from this NDI as follows:

$$\text{IMAC} = \frac{0.0048 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg bw} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.045 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.0048 mg/kg bw per day is the NDI, as derived above
- 70 kg bw is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of total daily intake arbitrarily considered to be ingested in drinking water (the theoretical maximum residues in Canadian food are at present less than 10% of the NDI; apportionment of 80% of intake to other sources allows for additional intake from food, should tolerances be set in future)
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

Because dose-related increases in tumours of the transitional cell epithelium of the kidney and bladder have been observed in one sex of one species of rodent after dietary administration of trifluralin in a single study,[18] and because the structurally similar compound ethylfluralin is considered to be carcinogenic in animals, the potential lifetime cancer risks associated with exposure to trifluralin have been estimated[32] to ensure that the IMAC is protective.

The maximum potential lifetime cancer risk associated with the ingestion of 1 µg/L trifluralin in drinking water has been estimated by the robust linear extrapolation method, employing an interspecies correction for body weights, to be 4.5×10^{-7}, based on the combined incidence of benign and malignant tumours of the kidney and urinary bladder. The lifetime risk from drinking water containing trifluralin at the guideline value of 45 µg/L is therefore estimated to be 2.0×10^{-5}, slightly above a range that is considered to be "essentially negligible."

The IMAC is based on a non-carcinogenic end-point and will remain an interim value until the results of further carcinogenicity bioassays that clarify the status of trifluralin as a possible tumorigen have been completed and evaluated.

References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide registrant survey, 1986. Commercial Chemicals Branch, Environment Canada, Ottawa (1987).

2. U.S. National Research Council. Drinking water and health. Vol. 1. Safe Drinking Water Committee, National Academy of Sciences, Washington, DC (1977).

3. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. and Glotfelty, D. Critical review of Henry's law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103: 1 (1988).

4. Sanders, P.F. and Seiber, J.N. A chamber for measuring volatilization of pesticides for model soil and water disposal systems. Chemosphere, 12: 999 (1983).

5. Francis, B.M., Lampman, R.L. and Metcalf, R.L. Model ecosystem studies of the environmental fate of five herbicides used in conservation tillage. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 14: 693 (1985).

6. Woodrow, J.E. Rates of transformation of trifluralin and parathion vapors in air. J. Agric. Food Chem., 26: 1312 (1978).

7. Kearney, P.C., Isensee, A.R. and Kontson, A. Distribution and degradation of dinitroaniline herbicides in an aquatic system. Pestic. Biochem. Physiol., 7: 242 (1977).

8. Parka, S.J. and Tepe, J.B. The disappearance of trifluralin from field soils. Weed Sci., 17: 119 (1969).

9. Ashton, F. Persistence and degradation of herbicides. In: Biodegradation of pesticides. F. Matsumura and C.R. Krishna Murti (eds.). Plenum Press, New York, NY. p. 117 (1982).

10. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater. Chem. Regul. Rep., 9(34): 1033 (1985).

11. Wheeler, W., Stratton, G., Twilley, R., Ou, L.-T., Carlson, D. and Davidson, J. Trifluralin degradation and binding in soil. J. Agric. Food Chem., 27: 702 (1979).

12. Saskatchewan Environment and Public Safety. Letter from D. Rocan to V. Armstrong, Department of National Health and Welfare, February 18 (1988).

13. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, Ottawa (1988).

14. Alberta Environment. Drinking water survey. Municipal Engineering Branch, Pollution Control Division, Edmonton (1985).

15. Frank, R., Ripley, B., Braun, N., Clegg, B.S., Johnston, R. and O'Neill, T. Survey of farm wells for pesticide residues, Southern Ontario, Canada, 1981–1982, 1984. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16: 1 (1987).

16. Cessna, A.J., Graver, R., Kerr, L.A. and Aldred, M.E. A multi-residue method for the analysis and verification of several herbicides in water. J. Agric. Food Chem., 33: 504 (1985).

17. McLeod, H.A., Smith, D.C. and Bluman, H. Pesticide residues in the total diet in Canada, V: 1976 to 1978. J. Food Saf., 2: 141 (1980).

18. U.S. Environmental Protection Agency. Treflan position document 4. Special Pesticide Review Division, Office of Pesticide Programs, Washington, DC (1982).

19. Nutrition Canada. Food consumption patterns report. Bureau of Nutritional Sciences, Department of National Health and Welfare, Ottawa (1977).

20. Department of National Health and Welfare. National pesticide residue limits in foods. Chemical Evaluation Division, Food Directorate, Ottawa (1986).

21. U.S. Environmental Protection Agency. Trifluralin health advisory. Office of Drinking Water, Washington, DC (1987).

22. Emmerson, J.L. and Anderson, R.C. Metabolism of trifluralin in the rat and dog. Toxicol. Appl. Pharmacol., 9: 84 (1986).

23. Erkog, F.U. and Menzer, R.E. Metabolism of trifluralin in rats. J. Agric. Food Chem., 33: 1061 (1985).

24. World Health Organization. Drinking water quality: guidelines for selected herbicides. Environmental Health Series No. 27, Regional Office for Europe, Copenhagen (1987).

25. Department of National Health and Welfare. Memorandum from Food Directorate to Environmental Health Directorate, August (1986).

26. National Cancer Institute. Bioassay of trifluralin for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-34, Public Health Service, National Institutes of Health, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Bethesda, MD (1978).

27. Eisenbeis, S.J. The Ames mutagen assay tested against herbicides and herbicide combinations. Soil Sci., 131: 44 (1981).

28. Simmon, V.F. *In vitro* mutagenic studies of twenty pesticides. Toxicol. Appl. Pharmacol., 37: 109 (1976).

29. Donna, A., Betta, P., Gagliardi, F., Ghiazza, G., Gallareto, M. and Gagutto, V. Preliminary experimental contribution to the study of possible carcinogenic activity of two herbicides containing atrazine- simazine and trifluralin as active principals. Pathologica, 73: 707 (1981).

30. Nehez, M., Paldy, A., Selypes, A., Korosfalvi, M., Lorinczi, I. and Berencsi, G. The mutagenic effect of trifluralin containing herbicide on mouse bone marrow *in vivo*. Ecotoxicol. Environ. Saf., 3: 454 (1979).

31. Nehez, M., Paldy, A., Selypes, A. and Berencsi, G. Experiments on mutagenic effect of two pesticides, DNOC and trifluralin. Mutat. Res., 74: 202 (1980).

32. Department of National Health and Welfare. Memorandum from M. Goddard, Biostatistics and Computer Applications Division, to G. Wood, Monitoring and Criteria Division, Environmental Health Directorate, Ottawa, January 13 (1989).

Février 1989
(révisé en mars 1992)

La trifluraline

Recommandation

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de trifluraline dans l'eau potable est de 0,045 mg/L (45 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

La trifluraline (treflan) est un herbicide à base de dinitroaniline vendu en grande quantité (plus de 1 million de kilogrammes d'ingrédient actif en 1986) pour la destruction en pré-émergence des mauvaises herbes gazonnées et des dicotylédones dans les cultures céréalières et légumières.[1]

La trifluraline est pratiquement insoluble dans l'eau, sa solubilité étant de 0,2 à 0,4 mg/L à 25°C.[2] Elle est légèrement volatile, sa pression de vapeur s'élevant à 0,006 Pa à 20°C et sa constante de Henry étant de 4,0 $Pa.m^3/mol$.[3] Sa demi-vie par évaporation à partir des surfaces de sol humides ou des eaux peu profondes varie de quelques heures à 50 heures.[4] La trifluraline présente un logarithme du coefficient de partage octanol–eau modéré, soit de 3,[3] et un facteur de bioconcentration qui va jusqu'à 1 000 chez les organismes aquatiques, dans des conditions d'exposition constante.[5]

La photodécomposition, la volatilisation et la dégradation microbienne sont les principaux processus responsables de l'élimination de la trifluraline dans les eaux de surface; chaque processus a une demi-vie qui varie de quelques jours à quelques semaines.[4,6,7] Toutefois, la trifluraline est modérément persistante dans le sol pendant une période qui peut aller jusqu'à une saison complète après l'application.[8,9] Bien qu'elle se fixe fortement dans les sols à forte teneur en matières organiques,[2,4,10] seule une proportion allant jusqu'à 10 pour cent est adsorbée dans les sols sableux à faible teneur en matières organiques.[11] À cause de la solubilité limitée de la trifluraline et du fait qu'elle est fortement adsorbée dans le sol, l'Environmental Protection Agency des É.-U. (EPA) considère qu'il est improbable qu'elle soit entraînée par lixiviation jusqu'aux eaux souterraines, mais en raison de son utilisation répandue, elle lui a accordé une priorité supérieure à zéro comme produit pouvant faire l'objet d'une surveillance (catégorie C au lieu de D).[10]

Exposition

En 1987, on a décelé des concentrations à l'état de traces (de l'ordre du nanogramme par litre) de trifluraline dans plusieurs réseaux municipaux de distribution d'eau potable situés en Saskatchewan.[12] On n'a pas décelé de trifluraline dans les sources d'approvisionnement en eau potable de 77 municipalités situées au Manitoba ou en Alberta (limites de détection : de 0,05 à 0,5 µg/L).[13,14] Une concentration de trifluraline de 41 µg/L a été décelée dans un puits sur les 91 qui avaient fait l'objet d'une enquête en 1984 dans le sud de l'Ontario.[15] De la trifluraline a été décelée à l'occasion, en concentrations à l'état de traces (inférieures à 1 µg/L) dans des eaux superficielles au Manitoba.[13] On n'a pas décelé de trifluraline (limite de détection : 0,1 µg/L) lors d'un échantillonnage de l'eau d'irrigation ayant duré huit semaines, effectué dans le sud de la Saskatchewan.[16] En se basant sur une concentration de 0,05 µg/L (ou la moitié de la limite de détection habituelle de 0,1 µg/L), on a estimé à 0,08 µg/jour, ou à 1×10^{-6} mg/kg p.c. par jour dans l'eau potable, l'exposition médiane des Canadiens.

Au Canada, on n'a pas décelé de trifluraline lors d'une enquête réalisée à l'échelle nationale et portant sur 120 aliments (limite de détection : 4 ppb).[17] Aux États-Unis, on n'a pas décelé de trifluraline après analyse de plus de 27 000 échantillons de nourriture représentant 27 cultures (limite de détection : 10 ppb).[2,18] On estime à 0,0271 mg/jour, ou à 0,00039 mg/kg p.c. par jour pour un adulte, l'apport théorique maximal de trifluraline par voie alimentaire en se basant sur la supposition selon laquelle la concentration résiduelle maximale permise de 0,1 mg/kg serait présente dans tout le blé, les pois, les haricots, les tomates et les navets consommés.[19,20] On s'attend toutefois à ce que les concentrations de résidus et les apports soient beaucoup plus faibles.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

On peut surveiller les concentrations de trifluraline dans l'eau par extraction avec un solvant comme le dichlorométhane et quantification par chromatographie en phase gazeuse avec détection par capture d'électrons. La confirmation de l'identification se fait par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.[16,21] Avec cette méthode, la limite de détection était de 0,05 µg/L dans le cas d'une enquête réalisée au Manitoba[13] et de 0,1 µg/L dans le cas d'une enquête réalisée en Saskatchewan.[16]

L'EPA des États-Unis a signalé que la trifluraline était éliminée à 100 pour cent par traitement traditionnel avec de l'alun, par sédimentation et filtration. De plus, elle peut être éliminée de l'eau potable par osmose inversée, passage sur granules de charbon actif et épuration à l'air.[21]

Effets sur la santé

L'absorption de trifluraline par le tube digestif dépend de la dose : elle est d'environ 20 pour cent chez des rats à qui l'on a administré une dose orale de 100 mg/kg p.c.[22] et de presque 90 pour cent dans le cas d'une dose orale de 1 mg/kg p.c.[23] Après l'administration d'une dose orale de 1 mg/kg p.c. à des rats, on a constaté l'élimination de 87 pour cent de la trifluraline en l'espace de 60 heures, 47 pour cent dans les fèces et 40 pour cent dans l'urine. La plus grande partie de la trifluraline était métabolisée suivant plusieurs mécanismes en 17 métabolites, alors qu'environ 10 pour cent était éliminée sous forme intacte dans les fèces. Il ne restait que 2,1 pour cent de trifluraline dans les tissus des rats après 96 heures, la concentration la plus élevée (0,22 ppm) ayant été mesurée dans le foie et les concentrations les plus faibles (0,1 ppm ou moins) ayant été mesurées dans les reins, le gras, les poumons, la rate, les intestins et l'estomac.[23]

La toxicité aiguë par voie orale de la trifluraline est faible. Parmi les principaux effets de l'ingestion chronique, on compte la réduction du poids corporel, l'augmentation du poids du foie et des manifestations de néphrotoxicité, notamment une glomérulonéphrite et des calculs rénaux.

Dans le cadre d'une étude effectuée en 1984, quatre groupes de beagles (six par sexe par groupe) ont reçu pendant un an dans leur alimentation des doses de trifluraline de 0, 30, 150 ou 750 ppm, ce qui équivaut à 0, 1, 4,8 et 25 mg/kg p.c. par jour. L'examen histopathologique n'a révélé aucun effet systémique ou organotoxique attribuable à l'ingestion de ces doses. À la dose la plus élevée, on a constaté les effets suivants : diarrhée, vomissement, réduction du gain pondéral et augmentation du poids du foie et de la rate, ainsi que des changements dans la chimie du sérum (fraction lipidique et fraction protéinique).[21,24,25] La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 4,8 mg/kg p.c. par jour dans le cas de cette étude.[24,25]

On a testé la trifluraline dans le cadre de six études alimentaires de longue durée (deux ans), quatre portant sur des rats et deux sur des souris. Dans les deux premiers dosages biologiques réalisés au début des années 1960 chez des rats Harlan et Cox, on n'a observé aucun effet tumorigène lié au traitement. Ces essais ne sont toutefois pas conformes aux normes actuelles à cause des limites méthodologiques et de problèmes de contamination.[2,21] Dans une étude réalisée par le National Cancer Institute (NCI) portant sur des rats Osborne-Mendel et sur des souris $B6C3F_1$ à qui l'on a administré de la trifluraline de qualité technique (qui, on l'a montré ultérieurement, était contaminée avec 84 à 86 ppm de dipropylnitrosamine [NDPA]) par voie alimentaire, on n'a noté aucun effet tumorigène chez les rats des deux sexes ni chez les souris mâles, mais des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes alvéolaires/bronchiolaires ont été observés chez des souris femelles.[21,26] Toutefois, ces effets pourraient être liés à la contamination de la trifluraline par la nitrosamine puisque de nombreuses nitrosamines se sont révélées tumorigènes chez la souris.[26]

Dans une étude effectuée en 1980 par le déposant, on a administré par voie alimentaire de la trifluraline purifiée dont la contamination par la NDPA était de moins de 0,01 ppm à des rats F344 (60 par sexe par groupe) et à des souris $B6C3F_1$ (80 par sexe par groupe). Parmi les effets non tumorigènes observés chez les deux sexes, chez le rat, on comptait une réduction du poids des reins, du coeur, du thymus, du pancréas et de l'organisme, une teneur accrue en azote uréique du sang, une hypertrophie du foie et des testicules, une glomérulonéphrose et la formation de calculs rénaux; la DSENO était de 813 ppm, soit approximativement de 41 mg/kg p.c. Des effets analogues, mais moins prononcés, ont été observés chez la souris. Il n'y avait aucun signe d'oncogénicité chez les rates ou chez la souris mâle et femelle, contrairement à ce qu'ont révélé les études effectuées par le NCI. Chez les rats mâles, on a observé des augmentations importantes liées à la dose des tumeurs bénignes et malignes dans l'épithélium urinaire transitionnel des reins et de la vessie. Les incidences combinées des tumeurs bénignes et malignes chez les rats mâles étaient de 0/60, 3/60, 6/60 et 7/60 pour des doses de 0, 41, 163 et 315 mg/kg p.c.[18,21] Le déposant a invoqué que les tumeurs rénales étaient spécifiques aux rats F344 qui étaient sujets aux néphropathies chroniques, à la glomérulonéphrose et aux calculs rénaux. Dans le cadre d'une étude subséquente de 90 jours portant sur des mâles de cette souche, on a montré l'apparition de changements

mineurs de la fonction rénale, réversibles après une période de récupération de six semaines.[24,25] L'Organisation mondiale de la santé (OMS) était d'accord avec le déposant pour dire que le dosage biologique n'avait pas permis de mettre en évidence des effets oncogènes liés à la trifluraline.[23]

La trifluraline ne s'est pas révélée mutagène, avec ou sans activation métabolique, dans un certain nombre de tests microbiens portant sur divers organismes, notamment lors de tests d'Ames effectués chez *Salmonella typhimurium*.[22,27,28] On a également obtenu des résultats négatifs pour un essai de létalité dominante effectué chez *Drosophila*, sur un système[21] de lymphomes de souris *in vitro* et pour plusieurs essais effectués *in vivo* chez des mammifères, notamment un essai de létalité dominante et un test d'anomalies chromosomiques effectués chez la souris (études non publiées citées dans un document d'information de l'OMS préparé pour la référence 24). Un test visant à déceler des anomalies chromosomiques, effectué *in vitro* sur des cultures de lymphocytes humains, a donné des résultats positifs,[29] de même que plusieurs essais effectués *in vivo* sur de la moelle osseuse de souris, avec des concentrations élevées, alors que ce n'était pas le cas avec des concentrations faibles (1/100e de la DL_{50}).[30,31] On ne sait pas avec certitude si la trifluraline utilisée pour ces tests était très contaminée avec de la nitrosamine.

La trifluraline n'a pas provoqué d'effets tératogènes chez le rat, le chien ni sur le lapin, à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg p.c.[2,21,24] Des manifestations d'embryotoxicité, notamment une cardiomégalie, des côtes ondulées, une réduction du poids corporel et une augmentation du nombre d'avortons apparaissaient aux doses maternelles supérieures à 10 et à 20 mg/kg p.c., chez le rat et le chien, respectivement.[2,21,24] On a observé des effets sur la reproduction, notamment une diminution du nombre de petits par portée et un accroissement des cas d'avortements spontanés et de morts-nés, chez des lapines ayant reçu une dose supérieure à 225 mg/kg p.c. par gavage du 6e au 18e jour de la gestation[21,24] et à une dose supérieure à 200 ppm introduite dans les aliments (10 mg/kg p.c.) dans le cadre d'études de la reproduction étalées sur deux, trois et quatre générations de rats.[5,11,21,24,25]

Justification

En se basant sur une évaluation faite par la Direction des aliments du ministère de la Santé et du Bien-être social, on a établi l'apport quotidien négligeable (AQN) comme suit :[25]

$$\text{AQN} = \frac{\text{4,8 mg/kg p.c. par jour}}{\text{1 000}} = \text{0,0048 mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 4,8 mg/kg p.c. par jour est la dose sans effet nocif observé fixée dans le cadre d'une étude alimentaire de un an effectuée chez le chien au cours de laquelle on a noté des changements du poids du foie et de la rate ainsi que des changements dans la chimie du sérum (fraction lipidique et fraction protéinique)[25]
- 1 000 est le facteur d'incertitude (multiplié par 10 pour la variation interspécifique; multiplié par 10 pour la variation intraspécifique; et multiplié par 10 pour les limites de la base de données).

Une concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) a été calculée à partir de cet AQN, comme suit :

$$\text{CMAP} = \frac{\text{0,0048 mg/kg p.c. par jour} \times \text{70 kg p.c.} \times \text{0,20}}{\text{1,5 L/jour}} = \text{0,045 mg/L}$$

où :

- 0,0048 mg/kg p.c. par jour est l'AQN, tel que calculé ci-dessus
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien total considéré arbitrairement comme étant ingéré dans l'eau potable (la concentration maximale théorique des résidus dans les aliments canadiens est actuellement inférieure à 10 pour cent de l'AQN; l'attribution de 80 pour cent de l'apport à d'autres sources permettrait de tenir compte d'apports supplémentaires provenant de la nourriture si des limites de tolérance devaient être fixées à l'avenir)
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

Parce qu'une augmentation liée à la dose du nombre de tumeurs de l'épithélium des cellules transitionnelles des reins et de la vessie chez un sexe d'une espèce de rongeur, après l'administration par voie alimentaire de trifluraline, a été mise en évidence dans une étude unique[18] et parce que le composé de structure analogue éthylfluraline est considéré comme étant cancérogène chez les animaux, on a calculé[32] les risques de cancer potentiel durant une vie résultant de l'exposition à la trifluraline pour vérifier que la CMAP offre une protection suffisante.

Le risque de cancer maximal potentiel pour toute une vie résultant de l'ingestion de 1 µg/L de trifluraline dans l'eau potable a été estimé par la méthode d'extrapolation linéaire robuste comme étant de $4,5 \times 10^{-7}$, si l'on se base sur l'incidence combinée des tumeurs bénignes et malignes des reins et de la vessie urinaire. On estime donc à $2,0 \times 10^{-5}$ le risque pour la durée d'une vie après exposition à de l'eau potable contenant de la trifluraline à la concentration recommandée comme limite, soit 45 µg/L. Ce risque est donc «essentiellement négligeable».

La CMAP est basée sur un aboutissant non cancérogène et elle restera provisoire jusqu'à ce que les résultats d'autres dosages biologiques de cancérogénicité aient permis de déterminer clairement dans quelle mesure la trifluraline est tumorigène et que ces résultats aient été évalués.

Références bibliographiques

1. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des fabricants de pesticides enregistrés, rapport de 1986. Direction des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Ottawa (1987).

2. U.S. National Research Council. Drinking water and health. Vol. 1. Safe Drinking Water Committee, National Academy of Sciences, Washington, DC (1977).

3. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. et Glotfelty, D. Critical review of Henry's law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103: 1 (1988).

4. Sanders, P.F. et Seiber, J.N. A chamber for measuring volatilization of pesticides for model soil and water disposal systems. Chemosphere, 12: 999 (1983).

5. Francis, B.M., Lampman, R.L. et Metcalf, R.L. Model ecosystem studies of the environmental fate of five herbicides used in conservation tillage. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 14: 693 (1985).

6. Woodrow, J.E. Rates of transformation of trifluralin and parathion vapors in air. J. Agric. Food Chem., 26: 1312 (1978).

7. Kearney, P.C., Isensee, A.R. et Kontson, A. Distribution and degradation of dinitroaniline herbicides in an aquatic system. Pestic. Biochem. Physiol., 7: 242 (1977).

8. Parka, S.J. et Tepe, J.B. The disappearance of trifluralin from field soils. Weed Sci., 17: 119 (1969).

9. Ashton, F. Persistence and degradation of herbicides. Dans : Biodegradation of pesticides. F. Matsumura et C.R. Krishna Murti (dir. de publ.). Plenum Press, New York, NY, p. 117 (1982).

10. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater. Chem. Regul. Rep., 9(34): 1033 (1985).

11. Wheeler, W., Stratton, G., Twilley, R., Ou, L.-T., Carlson, D. et Davidson, J. Trifluralin degradation and binding in soil. J. Agric. Food Chem., 27: 702 (1979).

12. Saskatchewan Environment and Public Safety. Lettre adressée à V. Armstrong de la part de D. Rocan, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, 18 février (1988).

13. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié préparé pour le compte de la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (1988).

14. Alberta Environment. Drinking water survey. Municipal Engineering Branch, Pollution Control Division, Edmonton (1985).

15. Frank, R., Ripley, B., Braun, N., Clegg, B.S., Johnston, R. et O'Neill, T. Survey of farm wells for pesticide residues, Southern Ontario, Canada, 1981–1982, 1984. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16: 1 (1987).

16. Cessna, A.J., Graver, R., Kerr, L.A. et Aldred, M.E. A multiresidue method for the analysis and verification of several herbicides in water. J. Agric. Food Chem., 33: 504 (1985).

17. McLeod, H.A., Smith D.C. et Bluman, H. Pesticide residues in the total diet in Canada, V: 1976 to 1978. J. Food Saf., 2: 141 (1980).

18. U.S. Environmental Protection Agency. Treflan position document 4. Special Pesticide Review Division, Office of Pesticide Programs, Washington, DC (1982).

19. Nutrition Canada. Rapport sur les habitudes alimentaires. Bureau des sciences de la nutrition, ministère de la Santé et du Bien-être social, Ottawa (1977).

20. Ministère de la Santé et du Bien-être social. Limites nationales des résidus de pesticides dans les aliments. Division de l'évaluation chimique, Direction des aliments, Ottawa (1986).

21. U.S. Environmental Protection Agency. Trifluralin health advisory. Office of Drinking Water, Washington, DC (1987).

22. Emmerson, J.L. et Anderson, R.C. Metabolism of trifluralin in the rat and dog. Toxicol. Appl. Pharmacol., 9: 84 (1986).

23. Erkog, F.U. et Menzer, R.E. Metabolism of trifluralin in rats. J. Agric. Food Chem., 33: 1061 (1985).

24. Organisation mondiale de la santé. Drinking water quality: guidelines for selected herbicides. Environmental Health Series No. 27, Bureau régional pour l'Europe, Copenhague (1987).

25. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Note adressée à la Direction de l'hygiène du milieu par la Direction des aliments, août (1986).

26. National Cancer Institute. Bioassay of trifluralin for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-34, Public Health Service, National Institutes of Health, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Bethesda, MD (1978).

27. Eisenbeis, S.J. The Ames mutagen assay tested against herbicides and herbicide combinations. Soil Sci., 131: 44 (1981).

28. Simmon, V.F. *In vitro* mutagenic studies of twenty pesticides. Toxicol. Appl. Pharmacol., 37: 109 (1976).

29. Donna, A., Betta, P., Gagliardi, F., Ghiazza, G., Gallareto, M. et Gagutto, V. Preliminary experimental contribution to the study of possible carcinogenic activity of two herbicides containing atrazine–simazine and trifluralin as active principals. Pathologica, 73: 707 (1981).

30. Nehez, M., Paldy, A., Selypes, A., Korosfalvi, M., Lorinczi, I. et Berencsi, G. The mutagenic effect of trifluralin containing herbicide on mouse bone marrow *in vivo*. Ecotoxicol. Environ. Saf., 3: 454 (1979).

31. Nehez, M., Paldy, A., Selypes, A. et Berencsi, G. Experiments on mutagenic effect of two pesticides, DNOC and trifluralin. Mutat. Res., 74: 202 (1980).

32. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Note de service de M. Goddard, Division des statistiques biologiques et des applications informatiques, adressée à G. Wood, Division de la surveillance et des critères, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa, 13 janvier (1989).